

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

BEST AVAILABLE COPY

Fait à Paris, le 29 JUL 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*02

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2

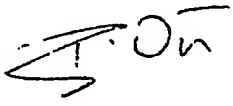


Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 540 947 / 010801

REMISE DES PIÈCES DATE 26 JUL 2002 LIEU 76 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 26 JUL 2002 N° 0209483		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE CABINET ORES 6 avenue de Messine 75008 PARIS	
Vos références pour ce dossier (facultatif) VCstsF269/26FR			
Confirmation d'un dépôt par télécopie		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N° _____ Date _____	
ou demande de certificat d'utilité initiale		N° _____ Date _____	
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N° _____ Date _____	
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) NOUVEAU PROCÉDE DE PREPARATION DE DERIVES STYRYLE PYRAZOLES, ISOXAZOLES ET ISOTHIAZOLES.			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale		LABORATOIRES MAYOLY SPINDLER	
Prénoms			
Forme juridique		Société Anonyme	
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Domicile ou siège		6 avenue de l'Europe B.P. 51	
Rue			
Code postal et ville		7 8 4 0 1 CHATOU Cedex	
Pays		FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)		N° de télécopie (facultatif)	
Adresse électronique (facultatif)			
<input checked="" type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»			

Remplir impérativement la 2^{ème} page

REMISE DES PIÈCES DATE 28 JUIL 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0209483 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>		VCstsF269/26FR
6 MANDATAIRE <i>(s'il y a lieu)</i>		
Nom		ORES
Prénom		Béatrice
Cabinet ou Société		CABINET ORES
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	6 avenue de Messine
	Code postal et ville	75 008 PARIS
	Pays	FRANCE
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01.45.62.75.00
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01.45.62.04.86
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		ores@cabinet-ores.com
7 INVENTEUR (S) <i>Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques</i>		
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)
8 RAPPORT DE RECHERCHE <i>Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)</i>		
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Paiement échelonné de la redevance <i>(en deux versements)</i>		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention <i>(joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence)</i> : AG <input type="text"/>
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		1
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) ORES Béatrice 92-4046		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ
Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Page suite N° 1.../1...



RÉSERVÉ À L'INPI	
REMISS DES PIÈCES	26 JUIL 2002
DATE	
LIEU	75 INPI PARIS
N° D'ENREGISTREMENT	0209483
NATIONAL ATTRIBUE PAR L'INPI	

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 829 0 W / 180601

Vos références pour ce dossier (facultatif)		VCstsF269/26FR	
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation	
		Date	
		N°	
		Pays ou organisation	
		Date	
		N°	
		Pays ou organisation	
		Date	
		N°	
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale		CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE - CNRS	
Prénoms			
Forme juridique		Etablissement Public	
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Domicile ou siège	Rue	3 rue Michel-Ange	
	Code postal et ville	17 5 7 9 4 PARIS Cedex 16	
	Pays	FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale		UNIVERSITE MONTPELLIER II	
Prénoms			
Forme juridique		Etablissement Public	
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Domicile ou siège	Rue	Place Eugène Bataillon	
	Code postal et ville	3 4 0 9 5 MONTPELLIER Cedex 5	
	Pays	FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI	
ORES Béatrice 92-4046			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI

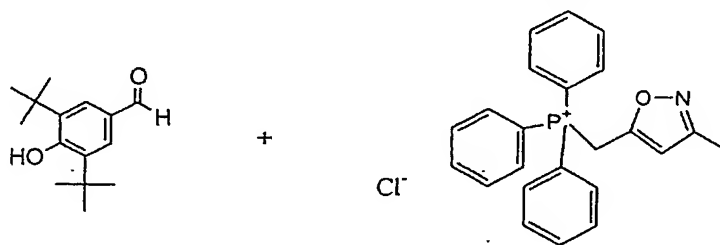
La présente invention est relative à un nouveau procédé de synthèse de dérivés styryle isoxazoles, styryle pyrazoles et styryle isothiazoles.

La présente invention a en particulier pour objet un procédé d'obtention de composés de la famille des styryle isoxazoles, styryle pyrazoles et styryle isothiazoles en une étape de synthèse suivie d'une recristallisation en milieu basique alcoolique, faisant office de déshydratation et de purification. Ce procédé concerne en particulier l'obtention du (E)-5-[2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphényl)vinyl]-3-méthylisoxazole également nommé 5-[β-(4'-hydroxy-3',5'-bis(1,1-diméthyléthyl)phényl)éthényl]-3-méthylisoxazole.

Des composés styryle isoxazoles, styryle pyrazoles et styryle isothiazoles, et en particulier le (E)-5-[2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphényl)vinyl]-3-méthylisoxazole, ont été décrits dans le brevet EP 0 245 825. Ces composés, inhibiteurs de 5-lipoxygénase et de cyclooxygénase sont susceptibles d'être utilisés dans une composition pharmaceutique. Ils ont également des propriétés d'écran solaire. En particulier, ils sont susceptibles d'entrer dans la composition de formulations pharmaceutiques pour le traitement de l'inflammation, de l'arthrite, des ulcères, des allergies, de l'asthme, du psoriasis, d'états cardiovasculaires chez les mammifères. Ils sont également utilisés dans des compositions pour la protection contre la lumière ultraviolette.

La synthèse des dérivés de styryle isoxazole décrite dans le brevet EP 0 245 825 peut être faite selon trois approches. En particulier dans le cas du (E)-5-[2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphényl)vinyl]-3-méthylisoxazole, les trois schémas de synthèse suivants sont possibles :

I Réaction de wittig entre l'aldéhyde (3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzaldéhyde) et le triphénylphosphonium du 3,5 diméthylisoxazole

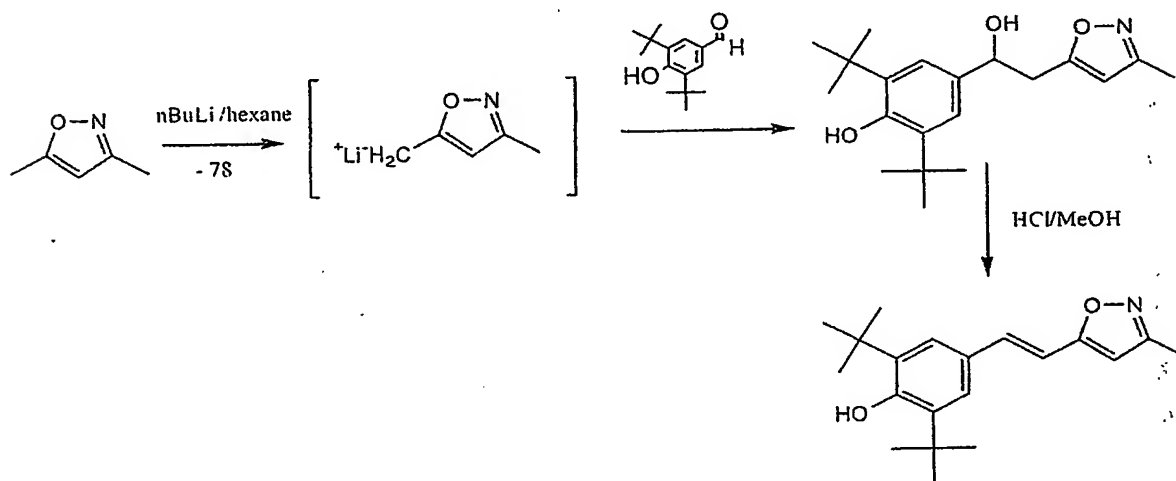


II Procédé en deux étapes comprenant :

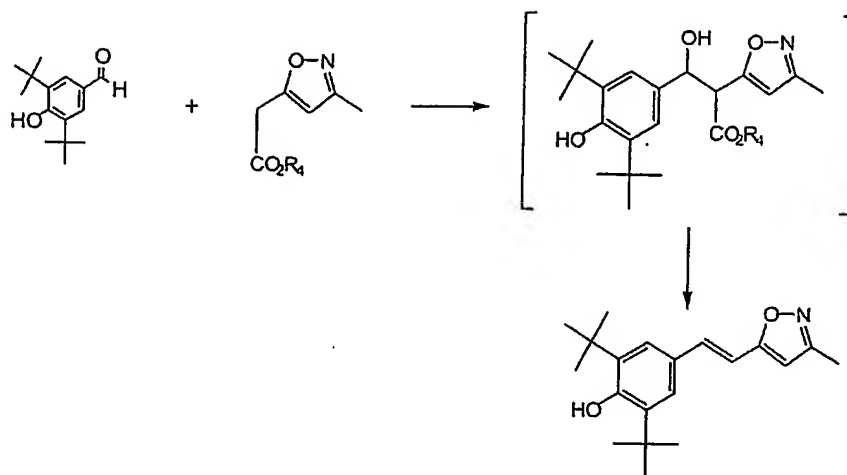
- Une réaction entre l'aldéhyde (3,5-di-tert-butyl-4 hydroxybenzaldéhyde) et le sel de lithium du 3,5 diméthylisoxazole suivie d'une chromatographie sur colonne de gel de silice.

- Une seconde étape comprenant le traitement du produit résultant de la première étape avec de l'acide chlorhydrique dans du méthanol pour obtenir après purification sur colonne de gel de silice le composé souhaité, avec un rendement de 49%.

10



15 **III** Une troisième approche consiste à faire réagir l'aldéhyde (3,5-di-tert-butyl-4 hydroxybenzaldéhyde) avec un dérivé 3 carboxylate de l'isoxazole. Après condensation il est effectué une déshydratation et une décarboxylation.

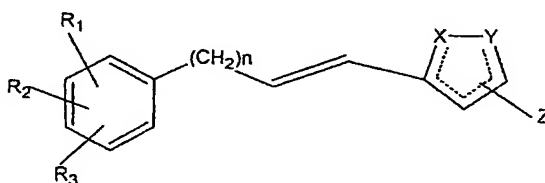


Les mêmes schémas de synthèse permettent d'accéder aux dérivés styryle pyrazoles et styryle isothiazoles.

Si les procédés de l'art antérieur permettent d'obtenir les dérivés styryle isoxazoles, styryle pyrazoles et styryle isothiazoles ils présentent l'inconvénient de nécessiter d'avoir recours à plusieurs étapes et/ou à des purifications par chromatographie afin d'obtenir un produit pur.

La demanderesse s'est fixée pour objectif de mettre au point un procédé de préparation de dérivés styryle isoxazoles, styryle pyrazoles et styryle isothiazoles comportant un nombre limité d'étapes et permettant d'obtenir un produit présentant une pureté satisfaisante sans avoir besoin de recourir à des étapes de purification compliquées et/ou coûteuses.

Le procédé de synthèse selon l'invention s'applique à la préparation de composés répondant à la formule (I) ci-dessous



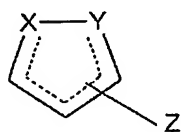
(I)

dans laquelle :

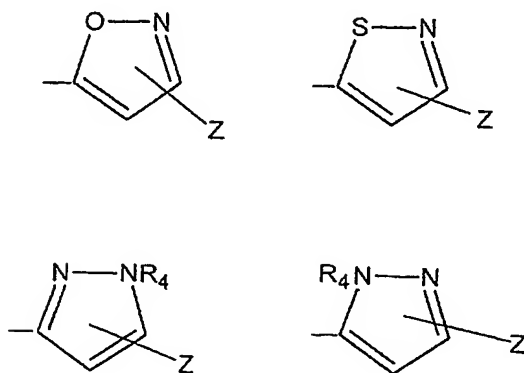
- R_1, R_2, R_3 , en position 2, 3, 4, 5, ou 6 du noyau phényl, identiques ou différents, sont choisis parmi : l'atome d'hydrogène ; les alkyles en C_1-C_6 ; les alcényles en C_2-C_6 ; les alcynyles en C_2-C_6 ; les halogènes, les halogénoalkyles en C_1-C_6 ; -OH ; les groupements -OR', -SH, -SR', -SeH, -SeR', -C(O)R', -NHC(O)R', -C(S)R', -NHC(S)R', -CN dans lesquels R' représente un groupement choisi parmi les alkyles en C_1-C_6 , les alcényles en C_2-C_6 , les alcynyles en C_2-C_6 ; les groupements -C(O)OR'', -OC(O)R'', -NR''R''' dans lesquels R'' et R''', identiques ou différents représentent un groupement choisi parmi l'atome d'hydrogène, les alkyles en C_1-C_6 , les alcényles en C_2-C_6 , les alcynyles en C_2-C_6 ;
- 10 X et Y représentent un couple d'atomes choisi parmi : (NR₄, N) (cycle pyrazole), (O, N) (cycle isoxazole), (S, N) (cycle isothiazole), R₄ étant choisi parmi : l'atome d'hydrogène ; les alkyles en C_1-C_6 ; les groupements CH₂-OR₅, les groupements C(O)OR₅ dans lesquels R₅ est choisi parmi l'atome d'hydrogène, un groupement alkyle en C_1-C_6 , un groupement benzyle ;
- 15 l'hétérocycle est relié au noyau phényl par sa position 3 ou 5 dans le cas du cycle pyrazole, par sa position 5 dans le cas des cycles isoxazole et isothiazole ;
- n représente un entier choisi parmi 0, 1, 2, 3, 4, 5 et 6 ;
- Z, en position 3 ou 4 du cycle isoxazole, pyrazole ou isothiazole, représente un groupement choisi parmi : l'atome d'hydrogène ; les alkyles en C_1-C_6 ; les alcényles en C_2-C_6 ; les alcynyles en C_2-C_6 ; les halogènes ; les halogénoalkyles en C_1-C_6 ; -OH ; les groupements -OR', -SH, -SR', -SeH, -SeR', -C(O)R', -NHC(O)R', C(S)R', -NHC(S)R', -CN dans lesquels R' représente un groupement choisi parmi les alkyles en C_1-C_6 , les alcényles en C_2-C_6 , les alcynyles en C_2-C_6 ; les groupements -C(O)OR'', -OC(O)R'', -NR''R''' dans lesquels R'' et R''', identiques ou différents
- 20 25 représentent un groupement choisi parmi l'atome d'hydrogène, les alkyles en C_1-C_6 , les alcényles en C_2-C_6 , les alcynyles en C_2-C_6 .

Les termes alkyle, alcényle et alcynyle employés dans la présente invention désignent indifféremment des radicaux linéaires ramifiés ou cycliques.

L'hétérocycle représenté par la formule ci-dessous :



représente selon l'invention un groupement choisi parmi :



De façon préférentielle, le procédé selon la présente invention s'applique à la préparation des produits répondant à la formule (I) ci-dessus, dans lesquels une ou plusieurs des conditions ci-dessous sont remplies :

R_1, R_2, R_3 , sont en position 3, 4, ou 5 du noyau phényl ;

R_1, R_2, R_3 , sont choisis parmi : l'atome d'hydrogène ; les alkyles en C_1-C_6 ; les halogènes ; les halogénoalkyles en C_1-C_6 ; -OH ; les groupements -OR', dans lesquels R' représente un groupement choisi parmi les alkyles en C_1-C_6 ; les groupements -OC(O)R'', dans lesquels R'' représente un groupement choisi parmi l'atome d'hydrogène, les alkyles en C_1-C_6 ;

$X = O$; $Y = N$;

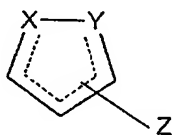
$n=0$;

Z est en position 3 de l'hétérocycle,.....

Z représente un groupement choisi parmi : les alkyles en C_1-C_6 ; les halogènes ; les halogénoalkyles en C_1-C_6 .

De façon avantageuse, l'une au moins des conditions ci-dessous est remplie :

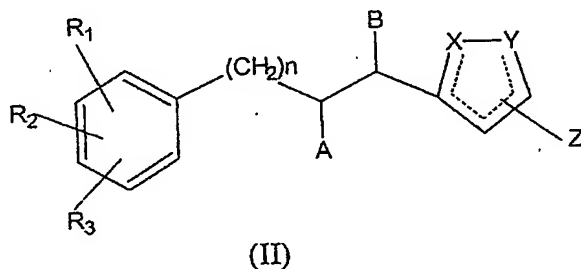
l'hétérocycle représenté par la formule :



est un dérivé Z-substitué de 5-isoxazole ;
 R_1 en position 3 est un groupement tert-butyle ;
 R_2 en position 4 est un groupement hydroxyle ;
 R_3 en position 5 est un groupement tert-butyle ;
 Z en position 3 est un groupement méthyle.

Encore plus préférentiellement, l'invention s'applique à la préparation du (E)-5-[2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphényl)vinyl]-3-méthylisoxazole.

Le procédé objet de la présente invention se caractérise en ce qu'il comporte au moins une étape consistant à traiter le produit répondant à la formule (II) ci-dessous dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , X, Y, Z et n ont la même définition que dans la formule (I) ci-dessus, dans de l'alcool en présence d'une base pour obtenir le produit de formule (I) :



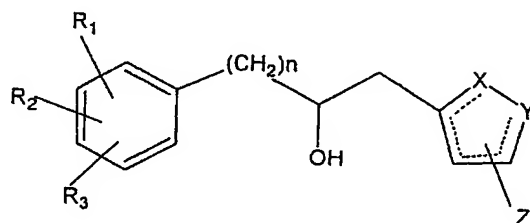
A et B étant choisis de telle sorte que l'un de A et de B est H, l'autre étant -OH.

Dans le cas des dérivés de formule (I) dans lesquels $n=0$, le procédé se rapproche de celui développé par Warnert Lambert dans le brevet EP 0 245 825 en ce qu'il comporte le passage par un intermédiaire commun, mais il en diffère dans le nombre d'étapes, le traitement et la purification. En effet, l'alcool (II) est soumis à un traitement en milieu basique alcoolique avec le double objectif de : 1) déshydrater l'hydroxyle (II), 2) faire cristalliser le produit (I) et par là même éliminer dans les eaux mères les impuretés, ce qui permet d'éviter une chromatographie sur colonne.

Une recristallisation en milieu alcoolique peut éventuellement compléter ce procédé pour conduire au produit (I).

Par rapport aux procédés de l'art antérieur, le procédé selon l'invention se distingue par les avantages suivants : meilleur rendement, nombre d'étapes réduit, meilleure faisabilité à l'échelle industrielle.

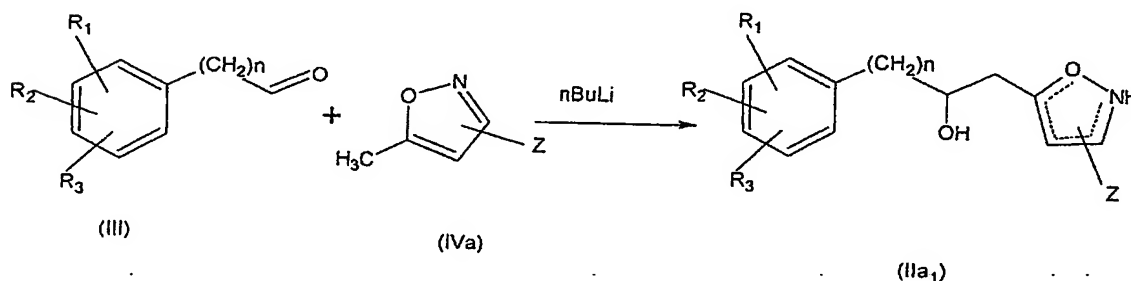
Préférentiellement, le composé de formule (II) répond à la formule (IIa) ci-dessous dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , X, Y et Z ont la même définition que dans la formule (I) :



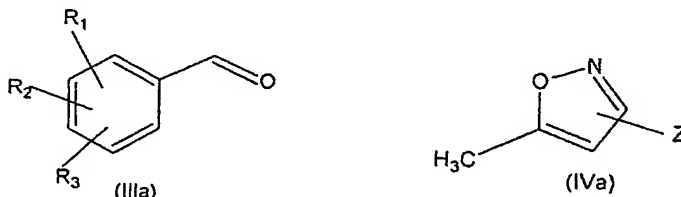
(IIa)

Cette variante représente le cas où $A=OH$, $B=H$.

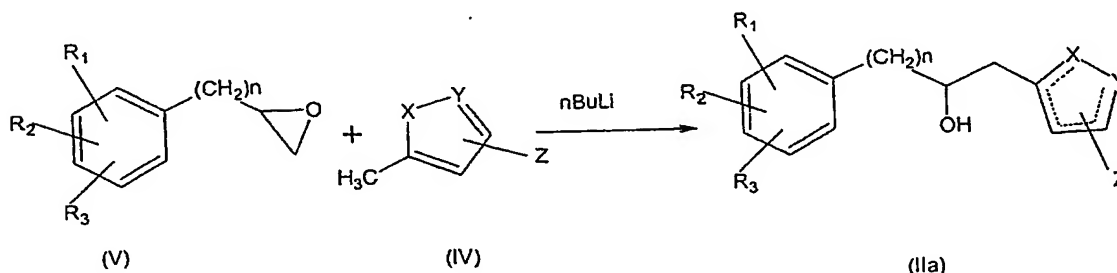
Avantageusement, selon cette variante de l'invention, dans le cas où $X=O$ et $Y=N$, le composé de formule (IIa) est préparé par un procédé consistant à faire réagir l'aldéhyde (III) et le sel de lithium de l'hétérocycle (IVa) :



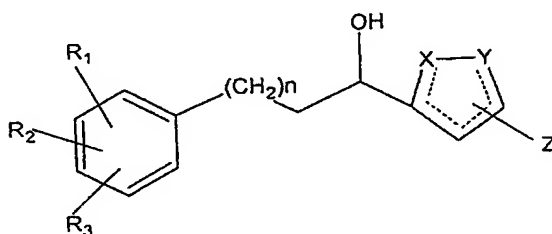
Plus particulièrement, dans le cas où $n=0$, le composé de formule (II) est préparé par un procédé consistant à faire réagir l'aldéhyde (IIIa) et le sel de lithium du dérivé 5-méthylisoxazole (IVa) :



Dans le cas où (X,Y) représente (S, N) ou (NR₄, N), R₄ ayant la même définition que ci-dessus, on peut accéder aux molécules cibles (IIa) en faisant réagir des dérivés du phényl oxirane (V) sur le sel de lithium du dérivé 5-isothiazole (composé (IV) avec X = S et Y = N) et sur le sel de lithium du dérivé 5-pyrazole (composé (IV) avec (X,Y) = (NR₄, N)), suivant le schéma ci-dessous ci-dessous. De telles synthèses sont décrites en particulier dans : Ramacciotti, Alessio; Fiaschi, Rita ; Napolitano, Elio ; *Tetrahedron asymetry* ; 1996 ; 1101-1104 :



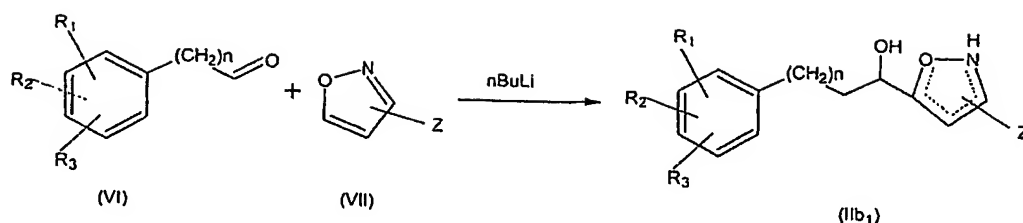
Dans le cas où le composé de formule (II) répond à la formule (IIb) ci-dessous dans laquelle R₁, R₂, R₃ X, Y et Z ont la même définition que dans la formule (I) :



(IIb)

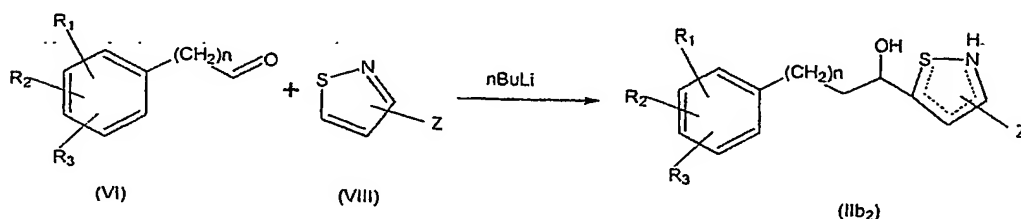
le produit (IIb) est avantageusement préparé par un procédé caractérisé en ce que :

dans le cas où X = O et Y = N, on fait réagir l'aldéhyde (VI) avec un sel de lithium de l'hétérocycle (VII) :



Dans le cas où (X,Y) représente le couple d'atomes (NR₄,N), R₄ étant tel que défini ci-dessus, on procède sensiblement suivant le schéma ci-dessus en utilisant la méthode de protection décrite par Katritzky et al. : Alan R. Katritzky, Ping Lue and Kunihiro Akutagawa, *Tetrahedron* 45,13, (1989), 4253-4262. La fonction NH du noyau pyrazole est protégée par du formaldéhyde afin d'éviter une N-alkylation. Le pyrazole N-protégé résultant est traité par du nButyl lithium pour conduire au sel de lithium qui en présence d'aldéhyde (VI) permet d'accéder aux produits de formule (IIb)

Lorsque X = S et Y = N, le produit (IIb) est obtenu en suivant les méthodes décrites dans les articles suivants : A. J. Layton and E. Lunt J. Chem. Soc C 1968, 611-614 et Ashton, Michael J and al. J. Med. Chem., 27, 10, 1984, 1245-1253. L'isothiazole (VIII) est traité par du n-butyl lithium pour conduire au sel de lithium qui en présence d'aldéhyde (VI) permet d'accéder à une 5-alkylation pour répondre aux produits de formule (IIb₂).



Avantageusement, selon l'invention, les procédés ci-dessus s'appliquent au cas où n=0.

Avantageusement, selon l'invention le traitement du produit (II) en milieu alcoolique basique se caractérise en ce que l'alcool dans lequel se fait la déshydratation et la cristallisation est de l'éthanol, du méthanol ou de l'alcool

isopropylique. Avantageusement encore, la base qui est additionnée à l'alcool est de la soude sous forme d'une solution aqueuse. De préférence la solution aqueuse de soude est une solution de concentration comprise entre 0,1M et 5M, avantageusement entre 0,5M et 4M, encore plus avantageusement entre 1M et 3M.

- 5 De façon préférentielle, le procédé comporte les étapes suivantes :
dissolution du produit (II) dans de l'alcool au reflux ; addition de la base jusqu'à précipitation du composé (I) ; addition d'alcool, toujours au reflux jusqu'à solubilisation du précipité ; refroidissement de la solution qui entraîne la cristallisation de (I) ; filtration et lavage des cristaux.

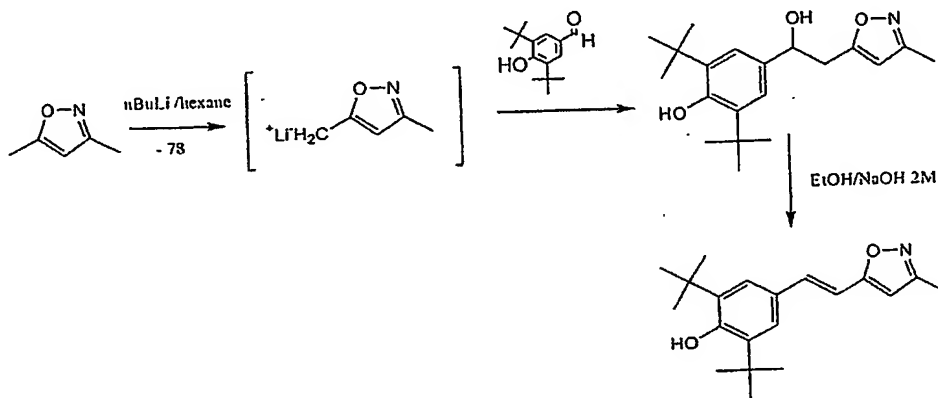
10

EXEMPLES

I Synthèse de l'(E)-5-[2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphényl)vinyl]-3-méthylisoxazole

1.1 Schéma Réactionnel :

15



1.2 Réactifs

Les quantités de réactif sont exposées dans le tableau 1 ci-dessous

20

Tableau 1 -

Réactifs	PM g/mole	Eq	mmol	Quantité
3,5-diméthylisoxazole	7.12 (d= 0.99)	2.1	257.13	25 g
n-butyllithium dans hexane	2.5 M	2.1	257.413	100 ml
3,5-di-tert-butyl-4 hydroxybenzaldéhyde	234.34		122.577	28.724 g
THF			450 ml	

1.3 Mode opératoire :

A une solution de 3,5-diméthylisoxazole (25 g) dans le THF (200 ml) refroidie à - 78°C est ajouté (en 45 minutes) goutte à goutte le n-butyllithium (100 ml). Après 1 heures d'agitation à - 78°C; le 3,5 di-tert-butyl-4 hydroxybenzaldehyde (27.724 g) en solution dans le THF (250 ml) est ajouté goutte à goutte en 3 heures. En fin d'addition, le mélange réactionnel est laissé 2h30 sous agitation à - 78°C.

L'avancement de la réaction est suivi par chromatographie sur
couche mince :

Hexane/AcOEt	Rf aldéhyde	Rf produit (I)	Rf produit (II)
90/10	0.53	0.4	0.06
80/20		0.6	0.21

Lorsque l'aldéhyde a été consommé, on procède au traitement
suivant :

- Concentration des solvants (THF / hexane) par évaporation sous vide,
- Reprise du milieu avec 200 ml d'acétate d'éthyle,
- Lavage par 2 fois par 100 ml H₂O (pH phase aqueuse 7),

- Concentration sous vide.

La seconde partie du procédé, conformément à l'invention comporte les étapes suivantes :

- a) Recristallisation/déshydratation EtOH / NaOH 2M
- 5 - Ajout de 100 ml d'éthanol, le mélange est porté au reflux
- Ajout de NaOH 2M jusqu'à précipitation du produit (I) (environ 100 ml)
- Ajout d'éthanol jusqu'à la solubilisation de (I)
- Filtration et lavage des cristaux par 100 ml d'H₂O et 100 ml d'hexane.

Le (E)-5-[2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)vinyl]-3-methylisoxazole est obtenu
10 avec un rendement global par rapport au produit de départ qui varie entre 50 % et 86 %.

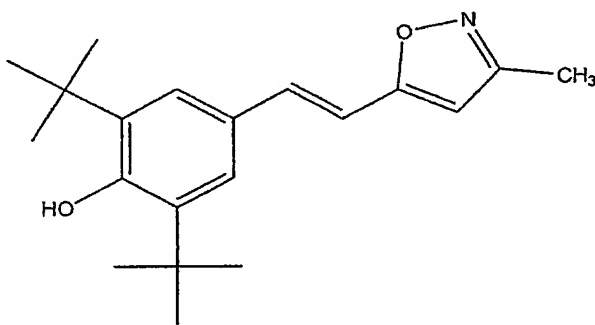
- b) Eventuellement on procède ensuite à une recristallisation par EtOH (8ml/g)

Masse obtenue : 23.2 g / Rendement global : 58 %

15 II - Analyse du (E)-5-[2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphényl)vinyl]-3-méthylisoxazole

2.1 Etude structurale

Formule développée de l'(E)-5-[2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)vinyl]-3-
20 méthylisoxazole :



2.1.1 Spectre infra-rouge

Le spectre infra rouge est réalisé entre 4000 et 400 cm^{-1} sur une pastille de KBr contenant environ 1 % d'(E)-5-[2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphényl)vinyl]-3-méthylisoxazole

5 Les principaux pics observés sont :

3500 cm^{-1} : $\nu_{\text{O}-\text{H}}$

2850 - 2950 cm^{-1} : $\nu_{\text{C}-\text{H}}$ (tBu, CH_3 , CH)

1640, 1570 et 1440 cm^{-1} : $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ et $\nu_{\text{C}=\text{N}}$

1230 et 1100 cm^{-1} : $\nu_{\text{C}-\text{O}}$

10 960 cm^{-1} : $\nu_{\text{N}-\text{O}}$

Le spectre I.R. est conforme à la structure attendue.

2.1.2 Spectre RMN

Le spectre ^1H RMN est réalisé sur une solution dans le chloroforme deutéré avec un spectromètre 200 MHz.

Pics des solvants : TMS : 0 ppm; H_2O : 1,55 ppm; CHCl_3 : 7,24 ppm.

5

Les pics du composé sont analysés dans le tableau 2 ci-dessous:

Tableau 2 :

Déplacement chimique	Multiplicité	Intégration	Attribution
1,45 ppm	singulet	18 H	2 tBu
2,3 ppm	singulet	3H	CH_3 en position 6
5,4 ppm	singulet	1H	OH
6,0 ppm	singulet	1H	H_5
6,75 ppm	doublet	1H	H_4 avec $J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 16 \text{ Hz}$
7,2 ppm	doublet	1H	H_3
7,3 ppm	singulet	2 H	H_1 et H_2

Le spectre RMN est en conformité avec la structure attendue.

2.1.3 Spectre de masse

Le spectre de masse est réalisé en ionisation "FAB positive" avec le NBA (Alcool 3-nitrobenzylique) pour matrice.

On observe les ions suivants (tableau 3) :

5

Tableau 3

m/z	Attribution
313	M^+
314	$(M + H)^+$
627	$(2 M + H)^+$

Le spectre de masse est en conformité avec la structure attendue.

2.1 Identification

2.2.1 Point de fusion

Le point de fusion a été mesuré sur différents lots, les résultats sont

10 résumés dans le tableau 4 ci-dessous :

Tableau 4

N° Lot	Aspect	Point de fusion	Pureté
MC00III17	Grains blancs	189 °C	99.5%
DG00IV53	Cristaux blancs	191°C	100.7%
DG00IV42	Cristaux blancs	189°C	100.7%
DG00IV52	Flocons blancs jaunes	190°C	99.8%
MC00III11	Grains blancs jaunes	186°C	97.6%
MC99III59	Grains blancs jaunes	189°C	100.3%
DG01V21	Grains jaunes beiges	188°C	97.4%
DG01V20.3	Cristaux jaunes beige	191°C	96.7%
DG01V20.2	Grains rosés	187°C	91.2%

On constate que le point de fusion de l'(E)-5-[2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphényl)vinyl]-3-méthylisoxazole se situe dans la plage 185 – 193 °C.

15

Excepté le lot DG01V20.2, tous les lots ont une pureté supérieure à 95% quel que soit l'aspect de la poudre.

2.2.2 CCM

L'analyse CCM est réalisée dans les conditions suivantes :

- Plaque de silice F₂₅₄
- Echantillon : 100 µl de solution à 0,4 mg/ml dans MeOH
- 5 - Témoin à 1% : 20 µl de solution à 0.02 mg/ml
- Témoin à 5% : 100 µl de solution à 0.02 mg/ml
- Focalisation : MeOH
- Elution : Hexane 90/10 Acétate d'éthyle
- Migration : environ 5 cm
- 10 - Révélation : UV 254 nm et solution à 5 % de FeCl₃ dans HCl 0,5 M (EtOH à 95%)
- Résultats :
 - 254 nm : l'(E)-5-[2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphényl)vinyl]-3-méthylisoxazole présente une tache de forte intensité à R_f : 0,30. Le produit de
 - 15 dégradation présente également une tache à R_f : 0,34.
 - Révélateur FeCl₃ : On obtient une tache brune orangée pour l'(E)-5-[2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphényl)vinyl]-3-méthylisoxazole au même R_f sur fond orangé pour la plaque.

2.2 Dosage

20 2.3.1 Perte à la dessiccation

La perte à la dessiccation permet de déterminer la teneur en eau et en solvant organique. Elle est déterminée sur 1 g si possible à l'étuve à 100-105°C pendant 3 h ou jusqu'à poids constant.

25 Dans un cristalliseur préalablement desséché, on introduit une pesée d'échantillon de l'ordre de 1 g puis on dispose celui-ci dans une étuve thermostatée à 100-105°C pendant 3 h. On laisse refroidir le cristalliseur au dessiccateur jusqu'à température ambiante. On pèse le cristalliseur et on calcule la perte en % par la formule suivante :

$$\text{Perte (\%)} = \frac{(P-m) \times 100}{P}$$

30

Avec P : pesée introduite

m : masse après étuvage

2.3.2 Dosage par HPLC

Principe :

La technique HPLC en isocratique permet le dosage de l'(E)-5-[2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphényl)vinyl]-3-méthylisoxazole dans des conditions de spécificité par rapport au deux précurseurs de synthèse, à une impureté de synthèse inconnue ainsi qu'au produit de dégradation par les UV.

Méthode :

La pureté de l'(E)-5-[2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphényl)vinyl]-3-méthylisoxazole est déterminée en HPLC isocratique par étalonnage externe et exprimée par rapport à la substance sèche.

Mode opératoire :

Matériel :

Colonne : Lichrosphère C18, 5 µm, 100A°, 125x4mm + précolonne
15 (4x4 mm)

Phase mobile : 250 H₂O + 750 MeOH (solvants HPLC)

Débit : 1 ml/mn

Température ambiante

Détecteur : 240 nm

20 Volume d'injection : 25 µl

Intégrateur : ST=25mn, CS=2,5, SP=400, Noise=2, Sens=40, Att=4

Chaîne-Merck : Pompe type L-6200A

Injecteur type AS-2000A

Détecteur type L-4250

25 Intégrateur type D-2500

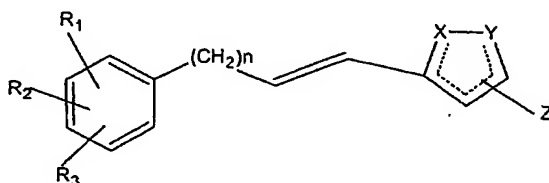
Le témoin d'(E)-5-[2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphényl)vinyl]-3-méthylisoxazole a été synthétisé, purifié et séché au laboratoire.

Résultats :

L'analyse HPLC permet de vérifier que la pureté du produit obtenu
30 par le procédé selon l'invention est supérieure à 98%.

REVENDICATIONS

1°) Procédé de synthèse de dérivés répondant à la formule (I) :



(I)

dans laquelle :

R_1 , R_2 , R_3 , en position 2, 3, 4, 5, ou 6 du noyau phényl, identiques ou différents, sont choisis parmi : l'atome d'hydrogène ; les alkyles en C_1-C_6 ; les alcényles en C_2-C_6 ; les alcynyles en C_2-C_6 ; les halogènes, les halogénoalkyles en C_1-C_6 ; -OH ; les groupements -OR', -SH, -SR', -SeH, -SeR', -C(O)R', -NHC(O)R', -C(S)R', -NHC(S)R', -CN dans lesquels R' représente un groupement choisi parmi les alkyles en C_1-C_6 , les alcényles en C_2-C_6 , les alcynyles en C_2-C_6 ; les groupements -C(O)OR'', -OC(O)R'', -NR''R''' dans lesquels R'' et R''', identiques ou différents, représentent un groupement choisi parmi l'atome d'hydrogène, les alkyles en C_1-C_6 , les alcényles en C_2-C_6 , les alcynyles en C_2-C_6 ;

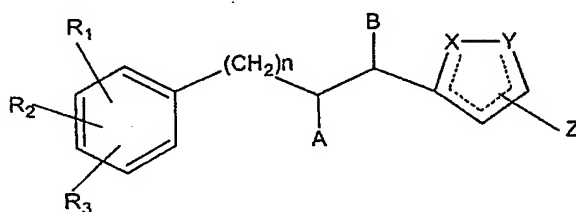
X et Y représentent un couple d'atomes choisi parmi : (NR₄, N) (cycle pyrazole), (O, N) (cycle isoxazole), (S, N) (cycle isothiazole), R₄ étant choisi parmi : l'atome d'hydrogène ; les alkyles en C_1-C_6 ; les groupements CH₂-OR₅, les groupements C(O)OR₅ dans lesquels R₅ est choisi parmi l'atome d'hydrogène, un groupement alkyle en C_1-C_6 , un groupement benzyle ;

l'hétérocycle est relié au noyau phényl par sa position 3 ou 5 dans le cas du cycle pyrazole, par sa position 5 dans le cas des cycles isoxazole et isothiazole ;

n représente un entier choisi parmi 0, 1, 2, 3, 4, 5 et 6 ;

Z, en position 3 ou 4 du cycle isoxazole, pyrazole ou thioxazole, représente un groupement choisi parmi : l'atome d'hydrogène ; les alkyles en C_1-C_6 ; les alcényles en C_2-C_6 ; les alcynyles en C_2-C_6 ; les halogènes ; les halogénoalkyles en C_1-C_6 ; -OH ; les groupements -OR', -SH, -SR', -SeH, -SeR', -C(O)R', -NHC(O)R',

C(S)R', -NHC(S)R', -CN dans lesquels R' représente un groupement choisi parmi les alkyles en C₁-C₆, les alcényles en C₂-C₆, les alcynyles en C₂-C₆; les groupements -C(O)OR'', -OC(O)R'', -NR''R''' dans lesquels R'' et R''', identiques ou différents représentent un groupement choisi parmi l'atome d'hydrogène, les alkyles en C₁-C₆, les alcényles en C₂-C₆, les alcynyles en C₂-C₆, ce procédé étant caractérisé en ce qu'il comporte au moins une étape consistant à traiter le produit répondant à la formule (II) ci-dessous dans laquelle R₁, R₂, R₃, X, Y, Z et n ont la même définition que dans la formule (I) ci-dessus, dans de l'alcool en présence d'une base pour obtenir le produit de formule (I) :



(II)

A et B étant choisis de telle sorte que l'un de A et de B est H, l'autre étant -OH.

2°) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'une au moins des conditions ci-dessous est remplie :

R₁, R₂, R₃, sont en position 3, 4, ou 5 du noyau phényl ;

R₁, R₂, R₃, sont choisis parmi : l'atome d'hydrogène ; les alkyles en C₁-C₆ ; les halogènes ; les halogénoalkyles en C₁-C₆ ; -OH ; les groupements -OR', dans lesquels R' représente un groupement choisi parmi les alkyles en C₁-C₆ ; les groupements -OC(O)R'', dans lesquels R'' représente un groupement choisi parmi l'atome d'hydrogène, les alkyles en C₁-C₆ ;

X = O, Y = N ;

n=0 ;

Z est en position 3 de l'hétérocycle,

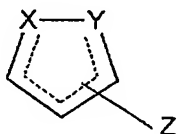
Z représente un groupement choisi parmi : les alkyles en C₁-C₆ ; les halogènes ; les halogénoalkyles en C₁-C₆.

3°) Procédé selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce que les conditions ci-dessous sont remplies :

A=OH, B=H.

4°) Procédé selon la revendication 2 ou la revendication 3, caractérisé en ce que l'une au moins des conditions ci-dessous est remplie :

l'hétérocycle représenté par la formule :



est un dérivé Z-substitué de 5-isoxazole ;

10

R₁ en position 3 est un groupement tert-butyle ;

R₂ en position 4 est une groupement hydroxyle ;

R₃ en position 5 est un groupement tert-butyle ;

Z en position 3 est un groupement méthyle.

5°) Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que le produit
15 (I) est le (E)-5-[2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)vinyl]-3-methylisoxazole.

6°) Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'alcool dans lequel se fait la déshydratation et la cristallisation est de l'éthanol, du méthanol ou de l'alcool isopropylique

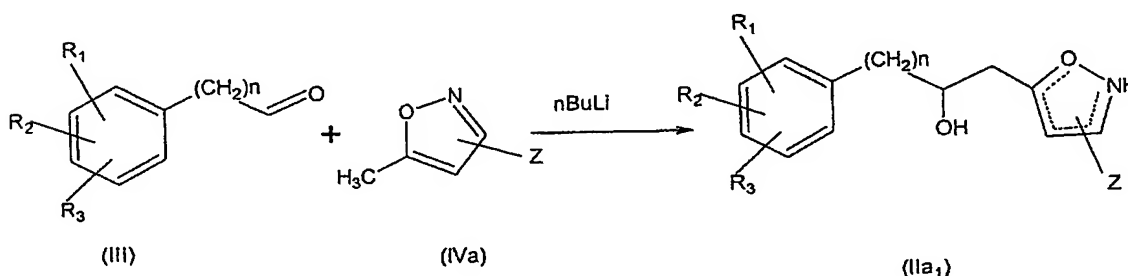
7°) Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes,
20 caractérisé en ce que la base qui est additionnée à l'alcool est de la soude sous forme d'une solution aqueuse.

8°) Procédé selon la revendication précédente, caractérisé en ce que la solution aqueuse de soude est une solution de concentration comprise entre 0,1M et 5M. avantageusement entre 0,5M et 4M, encore plus avantageusement entre 1M et
25 3M.

9°) Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comporte les étapes suivantes : dissolution du produit (II) dans de l'alcool au reflux ; addition de la base jusqu'à précipitation du composé (I) ;

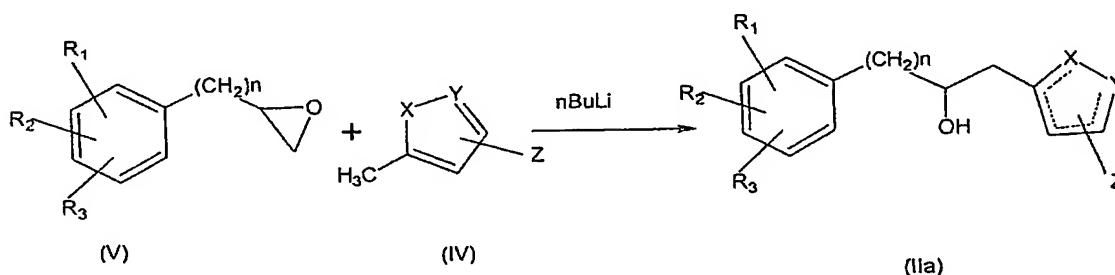
addition d'alcool, toujours au reflux jusqu'à solubilisation du précipité ; refroidissement de la solution qui entraîne la cristallisation de (I) ; filtration et lavage des cristaux.

- 10°) Procédé de préparation d'un composé de formule (II) tel que défini à la revendication 3, et dans lequel $X = O$ et $Y = N$, caractérisé en ce que l'on fait réagir l'aldéhyde (III) et le sel de lithium de l'hétérocycle (IVa) pour obtenir le dérivé (IIa₁) :



- 10 R₁, R₂, R₃ et Z ayant la même définition que dans la formule (II).

- 11°) Procédé de préparation d'un composé de formule (II) tel que défini à la revendication 3, et dans lequel (X,Y) représente (S, N) ou (NR₄, N), R₄ ayant la même définition que dans la formule (II), caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé du phényl oxirane (V) sur le sel de lithium du dérivé 5-isothiazole (composé (IV) avec X = S et Y = N) ou sur le sel de lithium du dérivé 5-pyrazole (composé (IV) avec (X,Y) = (NR₄, N)), suivant le schéma ci-dessous :



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.../1...

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

INV

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DS 113 (9 V / 27C601

Vos références pour ce dossier (facultatif)		VCstsF269/26FR
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0209683
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)		
NOUVEAU PROCEDE DE PREPARATION DE DERIVES STYRYLE PYRAZOLES, ISOXAZOLES ET ISOTHIAZOLES.		
LE(S) DEMANDEUR(S) :		
LABORATOIRES MAYOLY SPINDLER CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE - CNRS UNIVERSITE MONTPELLIER II		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :		
1	Nom	GLOUX
	Prénoms	Damien
Adresse	Rue	101 rue Jean Perrin
	Code postal et ville	3 4 0 9 0 MONTPELLIER
Société d'appartenance (facultatif)		
2	Nom	CRITON
	Prénoms	Marc
Adresse	Rue	721 rue du Pré au Clercs Ségur D2
	Code postal et ville	3 4 0 9 0 MONTPELLIER
Société d'appartenance (facultatif)		
3	Nom	MONTERO
	Prénoms	Jean-Louis
Adresse	Rue	L'Axyane
	Code postal et ville	3 4 2 7 0 VALFLAUNES
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
DATE ET SIGNATURE(S)		
DU (DES) DEMANDEUR(S) Paris, le 26 juillet 2002		
OU DU MANDATAIRE		
(Nom et qualité du signataire)		
ORES Béatrice 92-4046		

PCT Application
FR0302341



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.